Reinhard Ziegler

# DIE DYNAMIK DER INSULINSEKRETION BEIM STOFFWECHSELGESUNDEN UND BEIM ALTERSDIABETIKER NACH WIEDERHOLTER BELASTUNG MIT GLUKOSE UND SULFONYLHARNSTOFFEN

Frankfurt am Main 1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554805_0068

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik
Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr.med. F. Hoff

# Die Dynamik der Insulinsekretion beim Stoffwechselgesunden und beim Altersdiabetiker nach wiederholter Belastung mit Glukose und Sulfonylharnstoffen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Reinhard Ziegler
aus Leipzig

Frankfurt am Main 1963

Dekan: Prof. Dr.med. J. Frey
Referent: Prof. Dr.med. E. F. Pfeiffer
Korreferent: Prof. Dr.med. J. Frey
Mündliche Prüfung: 25. 11. 1963

Herrn Prof. Dr.med. E.F. Pfeiffer, Oberarzt der I. Medizinischen Universitätsklinik, Frankfurt am Main, danke ich verbindlichst für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Ihm und Herrn Dr.med. H. Ditschuneit schulde ich für die während der Arbeit jederzeit gewährte Unterstützung besonderen Dank.

Gliederung

Seite

A. Einleitung

I. Entwicklung der Diabetes - "Typen" 1
II. Insulinbestimmung 2
1. Biologische Methoden zur Insulinbestimmung mit dem Vergleichsmaßstab der
a) Hypoglykämie beim Versuchstier 2
b) Stoffwechselwirkung auf Gewebe in vitro 3
α) Ratten - Zwerchfell - Methode 3
ß) Ratten - Nebenhodenfettgewebe - Methode 4
2. Immunologische Methode zur Insulinbestimmung 4
III. Problemstellung - Untersuchung der Insulin-Sekretionskapazität des Altersdiabetikers 5

B. Methodischer Teil 7

I. Stimulierung des Inselorgans
1. Belastung mit Glukose 7
2. Belastung mit Sulfonylharnstoffen 8
II. Insulinbestimmung mit der Ratten - Nebenhoden=fettgewebe - Methode 8
III. Blutzuckerbestimmung 10
IV. Rastinonspiegelbestimmung 10

C. Ergebnisse 10

I. Insulinaktivitäten nach Belastung mit Glukose
1. Staub - Traugott - Versuch 10
2. Tagesprofil 12
II. Insulinaktivitäten nach Belastung mit Sulfonylharnstoffen 12

D. Diskussion 13

I. Belastung mit Glukose 13
II. Belastung mit Sulfonylharnstoffen 18
III. Schlußfolgerungen 21

E. Zusammenfassung 23

Abbildungen 25

Tabellen 30

Literaturverzeichnis 35

# A. Einleitung

## I. Entwicklung der Diabetes - "Typen"

Nachdem Langerhans 1869 in der Bauchspeicheldrüse die Zellinseln als anatomisch differentes Gewebe entdeckt hatte, vergingen 20 Jahre, bis v.Mering und Minkowski durch Pankreatektomie beim Hund einen experimentellen Diabetes hervorrufen konnten. Als Banting und Best 1921 die antidiabetische Wirksamkeit ihrer Pankreasextrakte erkannten, schlossen sie den Kreis des endokrinen Funktionsausfalls der Bauchspeicheldrüse: das durch die Ausschaltung bzw. Zerstörung des Inselorgans ausgelöste Krankheitsbild des Diabetes mellitus war durch Hormonsubstitution symptomatisch zu bessern.

Zunächst schienen mit der Herstellung und Anwendung hochwirksamer kristalliner Insulinpräparate die therapeutischen Probleme der Zuckerkrankheit beim Menschen gelöst zu sein; aber bald zeigten sich klinisch-empirisch Unterschiede hinsichtlich Anwendbarkeit und Wirkung der Substitution und Ausprägung des Krankheitsbildes. Verhältnismäßig leicht ließ sich vom Altersdiabetiker der Zuckerkranke des jugendlichen, mehr asthenischen Typs (Falta (13); Schmidt (36a)) abgrenzen: der bei diesem offenbar vorliegende völlige Insulinmangel ließ sich befriedigend durch Substitution analog zum Tierexperiment therapieren. Demgegenüber führte die Beobachtung der mehr in späteren Lebensjahrzehnten auftretenden Zukkerkrankheit zur Entwicklung der Begriffe des "sthenischen Überdruckdiabetes" (Schmidt (36b)) bzw. "Gegenregulationsdiabetes" (Bertram (5)) bzw. "Überfunktionsdiabetes" (Bartelheimer (4)). Die geringe Ketoseneigung, die einen völligen Mangel an B-Zellenhormon unwahrscheinlich machte, und das relativ niedrige Insulin-Glukose-Äquivalent dieses mehr pyknischen, zur Fettsucht neigenden Diabetestyps lenkte die Betrachtung auf die kontrainsulären Faktoren;

das Überwiegen blutzuckersteigernder Hormone aus Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde vor allem in ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel der Kohlenhydrate stand im Vordergrund des Interesses. Nur wenige theoretische Institute beschäftigten sich dagegen mit der Untersuchung des endokrinen Defektes im Inselapparat des Pankreas, indem sie Morphologie und Hormongehalt der Inseln nach Zufuhr kontrainsulärer Hormone untersuchten (Campbell und Best (8); Ham und Haist (18); Young (50)).

Erst seit etwa 10 Jahren wandte man sich auch quantitativen Untersuchungen des Insulinstoffwechsels zu. Voraussetzung dafür war die Entwicklung entsprechend empfindlicher Bestimmungsmethoden für das B-Zellenhormon.

## II. Insulinbestimmung

Bis heute ist es noch nicht möglich, kleinste Mengen stoffwechselwirksamen Insulins in Körperflüssigkeiten direkt quantitativ nachzuweisen; mit einfachen chemischen oder physiko-chemischen Reaktionen ist das kompliziert gebaute Polypeptidhormon nicht zu erfassen. Da eine immunologische Insulinbestimmung wahrscheinlich auch un- oder nur schwach wirksame Hormonformen einbezieht (s.u. A, II, 2), ist man darauf angewiesen, bestimmte biologische Wirkungen von Serum oder Plasma mit entsprechenden Effekten kristallisierten standardisierten Insulins zu vergleichen.

### 1. Biologische Methoden zur Insulinbestimmung mit dem Vergleichsmaßstab der

#### a) Hypoglykämie beim Versuchstier

Der Blutzuckerabfall nach Insulingabe beim hungernden Kaninchen wird von der pharmazeutischen Industrie zur Standardisierung der handelsüblichen Präparate seit langem mit befriedigender Genauigkeit benutzt, für kleine Hormonmengen jedoch reicht die Empfindlichkeit des Verfahrens nicht aus.

Als brauchbarer erwies sich dafür die Verwendung sogenannter ADHA (= alloxandiabetische hypophysektomierte adrenalektomierte) - Ratten (Bornstein (6a); Bornstein und Lawrence (7)); aber die schwierige operative Präparation der Tiere belastet die Methode mit einer noch zu großen Fehlerbreite.

b) Stoffwechselwirkung auf Gewebe in vitro

Bestimmungsverfahren, die auf der Insulinwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel isolierter Gewebe basieren, haben sich am besten bewährt. Bei diesen in vitro-Bestimmungen wird nur die effektive Hormonwirkung und nicht der absolute Insulingehalt der betreffenden Plasma- oder Serumprobe gemessen - die angelsächsische Literatur bedient sich deshalb des Begriffes der "insulin-like-activity" -, also nur die Summe aller insulären und kontrainsulären Faktoren mit Stoffwechselbeeinflussung kann erfaßt werden. Die Bedeutung der insulinhemmenden Substanzen wird dadurch erhellt, daß bei Verdünnung des zu untersuchenden Serums oder Plasmas die Insulinaktivitäten größer werden (Pfeiffer, Pfeiffer, Ditschuneit und Chang-Su Ahn (31a); Randle (33a,c); Willebrands, v.d.Geld und Groen (45)). Ob durch die Verdünnung die insulinneutralisierenden Faktoren stärker als das Insulin selbst beeinflußt werden oder das Hormon im normalen Serum bzw. Plasma eine an bestimmte Proteine "gebundene" Form darstellt, die durch Verdünnung in eine "freie" und damit stoffwechselaktive verwandelt wird, ist noch nicht geklärt.

α) Die Ratten-Zwerchfell-Methode beruht auf der bei Insulinzusatz gesteigerten Glukoseaufnahme aus einem Inkubationsmedium durch das isolierte Zwerchfell (Groen, Kamminga, Willebrands und Blickman (17)). Für viele Fragestellungen ist diese Art der Insulinmessung genau genug; die Fehlerbreite wird bei Verwendung von 5 Ratten für eine Plasma-Bestimmung mit 30 und 300% des gefundenen Wertes

angegeben (Randle (33a,b); Willebrands, v.d.Geld und Groen (45)).

ß) Die Ratten-Nebenhodenfettgewebe-Methode, mit der die vorliegenden Untersuchungen durchgeführt wurden, bedient sich der Insulinwirkung auf den Stoffwechsel des isolierten epididymalen Fettanhangs (Martin, Dagenais, Pfeiffer und Renold (25); Martin, Renold und Dagenais (26)). Dieses Organ ist dünn, großflächig, dreizipfelig und paarig angelegt, so daß von einem Tier Material für mehrere Untersuchungen entnommen werden kann. Die leichte Zugänglichkeit gestattet die Entnahme fast ohne Gewebsquetschung - eine wesentliche Voraussetzung für einen ungestörten Ablauf der Stoffwechselvorgänge (Winegrad und Renold (46)). Bei diesen erfolgt durch Insulin selektiv eine Steigerung der direkten Oxydation des Traubenzuckers, der Glukoseabbau läuft vorwiegend über den Dickens-Horecker-Zyklus (Pentosephosphatweg) ab (Milstein (28)); die Glykolyse über den Embden-Meyerhof-Weg scheint kaum beeinflußt zu werden. Bei Zusatz von am 1. Kohlenstoffatom radioaktiv markierter Glukose zum Inkubationsmedium wird radioaktives Kohlendioxyd gebildet, dessen quantitative Auswertung als Maßstab für die Hormonaktivität im Medium dienen kann. Bei der üblichen dreifachen Bestimmung jeder Probe weist der Mittelwert eine Fehlerbreite von 64 und 160 % auf (Ditschuneit, Chang-Su Ahn, Pfeiffer und Pfeiffer (11)); die Genauigkeit der Ergebnisse ist also erheblich größer als bei der Ratten-Zwerchfell-Methode.

2. Immunologische Methode zur Insulinbestimmung

Yalow und Berson (49) immunisieren Meerschweinchen mit Rinderinsulin; menschliches Insulin reagiert mit dem dabei gewonnenen Anti-Rinderinsulin-Serum der Nager so heftig, daß es die Bindung kristallinen radioaktiv ($J^{131}$) markierten Rinderinsulins an die Antikörper kompetitiv hemmt.

Die Messung einer unbekannten Insulinmenge im menschlichen Plasma wird dadurch ermöglicht, daß deren Antikörper-Bindungsvermögen mit der Hemmfähigkeit bekannter humaner Insulinkonzentrationen verglichen wird.

Die Methode liefert zum Teil andere Ergebnisse (s.u. D,I) als die Tests, die sich der biologischen Insulineffekte bedienen; wahrscheinlich werden von ihr auch stoffwechselunwirksame, z.B. an Plasma- bzw. Serumproteine "gebundene" oder auch pathologisch veränderte Hormonformen erfaßt. Ein Verdünnungseffekt von Insulininhibitoren (s.o. A,II,1,b) tritt nicht auf.

III. Problemstellung - Untersuchung der Insulin-Sekretionskapazität des Altersdiabetikers

Mit Hilfe der verschiedenen Bestimmungsmethoden untersuchte man einerseits den Insulingehalt der Bauchspeicheldrüsen verstorbener Diabetiker, zum anderen maß man die Insulinkonzentrationen im Blute von Zuckerkranken. Die klinische Unterscheidung des jugendlichen Diabetes mit absolutem Insulinmangel und des Altersdiabetes ohne völliges Hormondefizit wurde dabei experimentell bestätigt: Wrenshall, Bogoch und Ritchie (47) fanden nur beim jugendlichen, nicht aber beim Altersdiabetiker ein wirkliches Defizit an extrahierbarem Pankreasinsulin gegenüber den Organen von Stoffwechselgesunden. Analog ergab die Messung der Insulinaktivitäten im Plasma von Zuckerkranken durch Bornstein und Lawrence (7) mit Hilfe von ADHA-Ratten (s.o. A,II,1,a) und durch Vallance-Owen, Hurlock und Please (42) mit der Ratten-Zwerchfell-Methode (s.o. A,II,1,b,$\alpha$) beim jugendlichen Diabetiker keine Aktivitäten, beim Altersdiabetiker dagegen bis zu normale oder (im nüchternen Zustand) sogar gegenüber der Norm erhöhte Werte.

Nur die Ätiologie des absoluten Insulindefizits des jugendlichen Diabetikers war aus einer

Überfunktion des diabetogenen Wachstumsfaktors im Entwicklungsalter mit daraus folgender bleibender Zerstörung der B-Zellen befriedigend zu erklären (Houssay und Biasotti (20); White (44)). In der Deutung des relativen Insulindefizits des Altersdiabetikers blieb man noch der Vorstellung des "Gegenregulationsdiabetes" durch Überproduktion der zuckerwirksamen Nebennierenrindenhormone verhaftet, bestärkt durch die Beobachtung der diabetischen Stoffwechselstörung beim Cushing-Syndrom. Zwar mag die Überfunktion kontrainsulärer Drüsen in der Phase des sogenannten "Prädiabetes" eine Rolle spielen (Hoet (19)), beim manifestierten Altersdiabetes jedoch fand sich keine dem Cushing-Syndrom vergleichbare Überproduktion von 17-Hydroxycorticoiden, und Analoges gilt für andere insulinantagonistische Hormone (Literatur bei Field (15)). Auch der tierexperimentelle Diabetes durch Cortison erwies sich immer nur als temporär und konnte lediglich durch zusätzliche Maßnahmen (Teilpankreatektomie) in einen permanenten verwandelt werden (Conn (9)). Die Existenz nichthormonaler insulinhemmender oder -neutralisierender Faktoren kann für das relative Insulindefizit des Altersdiabetikers ebenfalls nicht verantwortlich gemacht werden. Solche Faktoren sind zwar in jeder Serum- und Plasmaprobe enthalten und stören die Bestimmung der realen Blut-Insulinaktivität, und es bestehen ungeklärte Verhältnisse zu der selten auftretenden echten Insulinresistenz (Vallance-Owen (41); Wright (48)), aber die Altersdiabetiker zeigen in der überwiegenden Mehrzahl keine derartige Resistenz gegenüber exogenem Insulin, und Gleiches gilt für ihr körpereigenes Hormon: durch perorale Antidiabetica zur Ausschüttung gebracht, vermag es durchaus den Blutzucker zu senken.

Für die Betrachtung des Altersdiabetes ist damit festzuhalten:

1. Der Zuckerkranke dieses Typs kann Insulin in bis zu normalen Mengen produzieren und sezernieren, ein absolutes Insulindefizit liegt nicht vor.

2. Eine Überfunktion kontrainsulärer Drüsen unterhält den Dauerdiabetes nicht.

3. Eine maßgebliche Insulinneutralisierung läßt sich nicht feststellen.

Unter diesen Voraussetzungen ist es denkbar, daß der pathogenetisch bedeutsame Effekt dieses Diabetestyps aus einer nur funktionell faßbaren Störung von Insulinbildung und -ausschüttung besteht, die Dynamik der Insulinsekretion beim Altersdiabetes nicht in normaler Weise funktioniert und erst unter Belastung die tatsächlich bestehende Herabsetzung der Funktionsleistung der Drüse offenbar wird.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, mit Hilfe der Bestimmung der Insulinaktivitäten im Serum nach Stimulierung der B-Zellen des Pankreas näheren Aufschluß über die Sekretionskapazität des Inselorgans des Altersdiabetikers im Vergleich zu der normalen Leistung stoffwechselgesunder Personen zu gewinnen.

## B. Methodischer Teil

### I. Stimulierung des Inselorgans

Um die B-Zellen der Bauchspeicheldrüse zur Hormonausschüttung zu veranlassen, wurden zwei verschiedene Möglichkeiten ihrer Stimulierung genutzt:

#### 1. Die Belastung mit Glukose

Nachdem bisher nur bei Einzelfällen die Insulinaktivitäten im Staub-Traugott - Versuch bestimmt worden waren (s.u. D,I; (31b,c)), erhielten nunmehr 6 stoffwechselgesunde Personen und 13 Altersdiabetiker je 2 Gaben von 50 g Glukose per os im Abstand von 90 Minuten; Blutproben zur Bestimmung der Serum-Insulinaktivitäten und der Blutzuckerwerte wurden

unmittelbar vor den Zuckergaben sowie 30 und 90 Minuten danach entnommen.

Außerdem wurden einer stoffwechselgesunden und einer altersdiabetischen Person über den Tagesablauf in Abständen von 3 Stunden 5 je 50 g Kohlenhydrate enthaltende Mahlzeiten gegeben, um einen Überblick über den Insulinspiegel im Tagesprofil zu bekommen; Blutabnahmen erfolgten dabei nüchtern und jeweils 1 Stunde nach den Mahlzeiten.

2. Die Belastung mit Sulfonylharnstoffen

Die bisher bei Altersdiabetikern und Stoffwechselgesunden durchgeführten einmaligen Belastungen mit Sulfonylharnstoffen (s.u. D,II; (31b,c; 43)) lassen keinen Schluß auf die kontinuierliche Leistung des Inselorgans zu; deshalb wurde nunmehr eine wiederholte Stimulierung durchgeführt. Den Probanden (einer stoffwechselgesunden und 3 altersdiabetischen Personen) wurde zweimal 25 mg D 860 (Rastinon) pro kg Körpergewicht intravenös injiziert, und zwar im Abstand von 90 Minuten sowie 4, 8 und 24 Stunden. Blutabnahmen zur Bestimmung von Blutzucker, Serum-Insulinaktivität und Rastinon-Blutspiegel erfolgten unmittelbar vor sowie 30 und 90 Minuten nach der Injektion.

Alle Blutproben wurden nach Entnahme abzentrifugiert, das erhaltene Serum bis zu seiner Auswertung in der Tiefkühltruhe bei -4°C eingefroren.

II. Insulinbestimmung mit der Ratten-Nebenhodenfettgewebe-Methode (vgl. o. A,II,1,b,ß; (11))

Man läßt Serum und bekannte Insulinmengen auf das isolierte epididymale Fettgewebe der Ratte einwirken und vergleicht die dabei gebildeten Mengen an $C^{14}O_2$. Da jeder Nebenhodenanhang 3 Fettzipfel liefert, kann mit einem Tier (bzw. 3 Tieren bei Dreifachbestimmung) ein Versuchsansatz von 6 Inkubationsgläschen versehen werden. Die ersten beiden Gläser erhalten als Medium die zum Vergleich nötigen Standards von 62,5 bzw. 1000 Mikroeinheiten

pro Milliliter mehrfach umkristallisierten glukagonfreien Insulins in Krebs-Ringer-Pufferlösung, die 4 übrigen stehen zur Bestimmung der Insulinaktivitäten von 4 verschiedenen Serumproben zur Verfügung. Jeweils 1 ml Serum wird mit Krebs-Ringer-Pufferlösung (mit einem Gelatinezusatz von 200 mg%) 1:2 verdünnt (s.o. A,II,1,b) und auf einen Glukosegehalt von 250 mg% eingestellt. Zu jedem Inkubationsansatz von 1,9 ml pipettiert man 0,1 ml einer Lösung von an C 1 markierter $C^{14}$- Glukose; die Lösung (ausreichend für die Bestimmung von etwa 100 Serumproben) weist eine Gesamtaktivität von ca. 0,2 µC aus. 180 - 200 g schwere, gut gefütterte Albinoratten werden durch Nackenschlag getötet und entblutet, die Fettzipfel nach Eröffnung der Bauchhöhle möglichst ohne Alteration entnommen und inkubiert. Zur Fettgewichtsbestimmung (optimal 150 - 200 mg) werden die Gläschen vor und nach Zugabe der Stückchen gewogen, zur Stoffwechselanregung 2 Minuten mit Oxykarbon (95% $O_2$ + 5% $CO_2$) durchgast, dicht verschlossen und für 2 1/2 Stunden bei 37° C ins Schüttelwasserbad gestellt. Ohne die Gläschen zu öffnen spritzt man danach durch Kanülen in das Inkubationsmedium Schwefelsäure (0.3 ml, 10%), gleichzeitig in an den Gummistopfen der Gläschen hängende Plastikschälchen Natronlauge (0.25 ml, 20%), die das durch die Schwefelsäure ausgetriebene $C^{14}O_2$ adsorbiert. Nach 2 Stunden wird der Inhalt der Plastikschälchen in vorgewogene Zentrifugengläser mit Bariumchlorid und Ammoniumchlorid (3 ml; 1,2 bzw. 2,7%) gefällt, der gebildete Niederschlag von radioaktivem Bariumkarbonat dreimal mit $CO_2$- freiem Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen. Zur Bestimmung seiner Aktivität mit dem Geiger-Müller-Zählrohr muß das Karbonat möglichst gleichmäßig flach auf entsprechende Metallplanchetten übertragen werden; der dabei stattfindende Mengenverlust

ist bei der Auswertung zu berücksichtigen. Die Impulszahl pro Minute jeder Probe wird auf Milligramm Fettgewicht umgerechnet.

Die Wirkung verschiedener Insulinkonzentrationen auf die Bildung radioaktiven Kohlendioxyds ergibt eine exponentielle Abhängigkeit, die Korrelation des Logarithmus der Insulinkonzentration mit der Quadratwurzel aus der ermittelten Impulszahl pro Minute pro mg Fettgewicht dagegen eine lineare Regression. Daher kann diese Beziehung im semilogarithmischen Koordinatensystem graphisch als eine Gerade dargestellt werden, die durch die beiden Insulinstandards von 62.5 und 1000 µE/ml in ihrem Steigungsgrad festgelegt ist und auf der die unbekannten Serum (1:2)-Insulin- Aktivitäten in µE/ml abgelesen werden können.

III. Blutzuckerbestimmung

Sämtliche Blutzucker der vorliegenden Untersuchungen wurden nach der enzymatischen Methode von Huggett und Nixon (21) unter Verwendung der Biochemica-Test-Reagentien der Firma Boehringer, Mannheim bestimmt.

IV. Rastinonspiegelbestimmung

Die Sulfonylharnstoff-Konzentrationen im Blute der mit D 860 belasteten Probanden wurden nach Spingler (39) bestimmt.+

C. Ergebnisse

I. Insulinaktivitäten nach Belastung mit Glukose

1. Staub-Traugott-Versuch

Wie aus Abb. 1 sowie den zugehörigen Tabellen 1-2 hervorgeht, hat bei Stoffwechselgesunden jede der beiden Glukosegaben einen kurzfristig einsetzenden Anstieg des Blut-Insulinspiegels zur Folge,

+ Herrn Dr. H.Häussler von den Farbwerken Hoechst AG, Frankfurt/Main-Hoechst, sei für die Bestimmung der Rastinonspiegel im Blute gedankt.

der den charakteristischen Verlauf der Blutzuckerkurve des "normalen" Staub-Traugott- Versuches erklärt. Dabei beträgt der Anstieg der Serum-Insulinaktivitäten bis zu 430% des Ausgangswertes. Unter den 13 untersuchten Altersdiabetikern finden sich 8 Probanden, die trotz sehr steilen Anstiegs des Blutzuckers bei der Traubenzucker-Doppelbelastung überhaupt keine Erhöhung der Insulinaktivitäten erkennen lassen. Diese Kranken konnten - bis auf eine Ausnahme - nicht allein mit Diät behandelt werden, sondern benötigten zusätzlich meist höhere Dosen Rastinon. Bei den restlichen Probanden steigen dagegen die Serum-Insulinaktivitäten nach den Glukosegaben leicht an (bis zu 240% des Ausgangswertes), und die Blutzuckerkurven verlaufen besonders bei 3 von ihnen wesentlich flacher. Diese 3 Altersdiabetiker waren allein mit Diät zu behandeln, während die beiden übrigen zusätzlich kleinere Rastinondosen (0,5 g/die) benötigten.

Werden Blutzucker und Insulinaktivitäten als Summenkurven von Stoffwechselgesunden und den zwei verschieden reagierenden Gruppen von Altersdiabetikern dargestellt (Abb. 2), so tritt das unterschiedliche Verhalten der Serum-Insulinaktivitäten noch deutlicher hervor: Lediglich der Normale reagiert auf jede Erhöhung des Blutzuckers nach Glukosezufuhr mit einem deutlichen Anstieg des Insulinspiegels, nach der zweiten Zuckergabe fast noch ausgiebiger als nach der ersten. Der leichte Altersdiabetiker zeigt schon einen geringen Anstieg - eine Schwäche, die sich vor allem nach der zweiten Gabe bemerkbar macht. Bei dem nicht mehr mit Diät allein einstellbaren Diabetiker bleibt trotz annähernd gleich großer Ausgangswerte der Insulinaktivitäten vor Versuchsbeginn und pathologischer Hyperglykämie nach Traubenzuckerzufuhr ein praktisch unveränderter Inselhormonspiegel über die Dauer des Versuchs bestehen.

2. Tagesprofil

Das gleiche Verhalten läßt sich auch nach mehrfacher Glukoseaufnahme im Rahmen der Tagesmahlzeiten feststellen (Abb. 3). Der Nüchtern-Insulinwert muß dabei auch als Bezugsgröße der postprandialen Hormonaktivitäten gewertet werden, da Blutproben jeweils nur eine Stunde nach der Mahlzeit abgenommen wurden, um deren Zahl nicht das Maß des Erträglichen überschreiten zu lassen. Es zeigt sich, daß der Stoffwechselgesunde auf den Blutzuckeranstieg nach den Mahlzeiten mit einer Insulinausschüttung reagiert, während der Altersdiabetiker den Anstieg seines Blutzuckers nach dem Frühstück nicht mit einer Sekretion von endogenem B-Zellenhormon beantwortet. Bei ihm steht der anhaltenden diabetischen Hyperglykämie ein unveränderter Serum-Insulinspiegel im Tagesablauf gegenüber.

II. Insulinaktivitäten nach Belastung mit Sulfonylharnstoffen

Weder der Stoffwechselgesunde noch der Altersdiabetiker, die beide auf eine erste Rastinoninjektion prompt mit einer blutzuckersenkenden Insulinausschüttung reagieren, sind nach 90 Minuten schon wieder in der Lage, eine zweite Gabe mit einer erneuten Hormonfreisetzung zu beantworten (Abb. 4). Obwohl die Konzentration des Medikamentes im Blute wieder angestiegen ist, fallen die nach der ersten Belastung markant erhöhten Serum-Insulinaktivitäten weiter ab, der Blutzuckerverlauf bleibt unbeeinflußt.

Erst wenn die wiederholte Gabe von D 860 in einem Abstand von 4 Stunden nach der ersten erfolgt, wird sie beim Stoffwechselgesunden von neuem mit einer Steigerung der Insulinaktivitäten im Serum und einem entsprechenden Abfall des Blutzuckers beantwortet; der untersuchte Altersdiabetiker läßt dagegen zu diesem Zeitpunkt noch keine Reaktion erkennen (Abb. 5).

Auch zum 8-Stunden-Termin ist der Zuckerkranke noch nicht wieder fähig, auf die neuerliche Injektion des Präparates mit einer Insulinausschüttung zu reagieren (Abb. 6). Insulin- und Blutzuckerspiegel bleiben unverändert, während der Normale auf den Wiederanstieg des Medikamentes im Blute mit Insulinfreisetzung und Blutzuckerabfall antwortet.

Erst 24 Stunden nach der ersten Rastinongabe ist auch der Altersdiabetiker wieder in der Lage, Insulin in ausgiebiger Menge zu mobilisieren und damit den Blutzuckerspiegel zu senken. (Abb. 7).

Die verzögerte Wiederansprechbarkeit der B-Zellen des altersdiabetischen Pankreas auf Sulfonylharnstoff ist freilich nicht bei allen Fällen festzustellen. Manche Zuckerkranke sind wie Normale fähig, bereits zum 4-Stunden-Termin mit einem Anstieg der Serum-Insulinaktivitäten auf neuerliche Medikamentengabe zu reagieren (Abb. 8). In Tabelle 4 ist das Verhalten eines Stoffwechselgesunden dem von 2 Altersdiabetikern mit verzögerter Ansprechbarkeit, d.h. neuerliche Ausschüttung von Insulin erstmalig 24 Stunden nach der ersten Injektion, gegenübergestellt. Tabelle 5 gibt dagegen das Verhalten eines Altersdiabetikers wieder, der wie ein Stoffwechselgesunder schon 4 Stunden nach der ersten Rastinongabe Insulin in ausreichender Menge mobilisiert. Klinisch handelt es sich bei diesem "Normalverhalten" um einen leichten, nur mit Diät einstellbaren Fall, der auch bei Glukosebelastung noch mit Anstieg der Serum-Insulinaktivitäten geantwortet hatte.

## D. Diskussion

### I. Belastung mit Glukose

Vor allem durch Perfusionsversuche ließ sich zeigen, daß der Anstieg des Blutzuckers den adäquaten physiologischen Reiz zur Insulinsekretion darstellt (Anderson und Long (1); Bornstein (6b);

Grafe und Meythaler (16); Metz (27); Steinberg (40)). Bei der Untersuchung einzelner Fälle fanden Pfeiffer, Pfeiffer, Ditschuneit und Chang-Su Ahn (31b,c) ein promptes Ansteigen der Serum-Insulinaktivitäten nach Glukosegabe beim Stoffwechselgesunden, bei Altersdiabetikern aber eine ungenügende oder fehlende Reaktion. Um dieses besondere wechselnde Verhalten zu differenzieren, war nunmehr eine größere Zahl von Probanden der doppelten Glukosebelastung nach Staub-Traugott unterworfen worden.

Auf Grund von Untersuchungen mit der Ratten-Zwerchfell-Methode (s.o. A,II,1,b,α) war die grundsätzlich gleiche Beobachtung einer ungenügenden Mobilisation körpereigenen Insulins auf den Reiz der oralen Glukosebelastung beim Altersdiabetiker bereits 1955 von Vallance-Owen, Hurlock und Please (42) sowie kürzlich auch von Seltzer und Smith (38) mitgeteilt worden. Letztere deuten den gefundenen geringeren Anstieg der Plasma-Insulinaktivitäten nach Traubenzucker als herabgesetzte "insulinogenic reserve" des Altersdiabetikers; dieses Verhalten soll den noch mit Sulfonylharnstoffen einstellbaren Zuckerkranken, die eine normale oder sogar übernormale Insulinaktivität in Ruhe aufweisen, eigentümlich sein. Der nicht mehr auf Sulfonylharnstoffe reagierende Altersdiabetiker mit unwesentlicher oder überhaupt fehlender Erhöhung des B-Zellenhormonspiegels auf Glukosegabe wird als Übergang zum jugendlichen Insulinmangeldiabetiker ohne jegliche körpereigene Insulinproduktion in Ruhe und natürlich auch ohne einen Anstieg der Insulinaktivitäten nach Traubenzucker gewertet.

Die vorliegenden Untersuchungen ergeben jedoch bereits bei den Altersdiabetikern, die Sulfonylharnstoffe benötigen, einen fehlenden Anstieg der Serum-Insulinaktivitäten auf Zuckerreiz, und nur die sehr leichten, meist mit Diät einstellbaren Fälle zeigen noch eine Erhöhung ihres B-Zellenhor-

monspiegels nach Glukose. Diese Beobachtung kann aber bei der ersten Gruppe nicht mit einem totalen Mangel endogener Insulinreserven erklärt werden, da dieselben Probanden auf Sulfonylharnstoffe durchaus noch mit ausreichender Mobilisation von Insulin ansprechen (s.o. C,II). Es muß vielmehr für diese Kranken ein Unvermögen, auf den Reiz des Blutzuckeranstiegs mit einer Ausschüttung stoffwechselwirksamen Insulins zu reagieren, angenommen werden.

Der Unterschied zwischen diesen Ergebnissen und den Beobachtungen von Seltzer und Smith dürfte vielleicht auf einem unterschiedlichen Patientengut beruhen. Ein Vergleich der Nüchternblutzuckerwerte zeigt, daß die amerikanischen Autoren vorwiegend leichtere Altersdiabetiker in ihre Untersuchungen einbezogen: ihre "adult-diabetic-tolbutamide-responders" weisen einen Mittelwert des Nüchternblutzuckers von 143 mg% auf - ein Wert, der mit dem der hier untersuchten Diätfälle, die noch auf Glukosebelastung reagierten, fast übereinstimmt (155 mg%, s.Tab.2). Dagegen zeigen die hier gleichzeitig belasteten schwereren Zuckerkranken ohne Anstieg der Insulinaktivitäten nach Traubenzuckergabe einen höheren mittleren Nüchternblutzuckerwert von 205 mg% (s.Tab. 3); ihre somit gegenüber den "tolbutamide-responders" schlechtere Stoffwechsellage vermag das Versagen des bei letzteren noch wirksamen Zuckerreizes zu erklären. Für die amerikanischen "adult-diabetic-tolbutamide-nonresponders" wird ein noch erheblich höherer Nüchtern-Blutzucker-Mittelwert von 255 mg% angegeben; es leuchtet ein, daß bei ihnen ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsbild vorliegen muß, das nicht nur die auch schon bei den leichteren Kranken feststellbare Glukose-Unansprechbarkeit, sondern auch das Versagen der Tablettentherapie mit Sulfonylharnstoffen verständlich macht.

Völlig dazu im Widerspruch scheinen die Ergebnisse zu stehen, zu denen Yalow und Berson mit der Methode der immunologischen Insulinbestimmung (s.o. A,II,2) kamen (49). Ihre Altersdiabetiker zeigten nach peroraler Glukosegabe (100g) eine stetige Erhöhung der Plasma-Insulinkonzentrationen: der Mittelwert stieg von 27 (nüchtern) auf 97 (1/2 Stunde nach Zuckergabe), 156 (nach 1 Stunde), ja bis auf 243 µE Insulin / ml Plasma (nach 2 Stunden) an. Die Reaktion der Nichtdiabetiker lief dagegen wesentlich schwächer ab; ihr Anstieg erfolgte von 21 (nüchtern) auf 143 µE/ml (nach 1/2 Stunde, um dann auf 139 bzw. 106 µE/ml (nach 1 und 2 Stunden) abzufallen. Daß das von den Altersdiabetikern so massiv ausgeschüttete Hormon seine eigentliche hypoglykämische Wirkung weitgehend vermissen ließ, erweist die Betrachtung des Blutzuckerverlaufes (Mittelwerte aus den von Yalow und Berson angegebenen Einzeldaten): trotz der markanten Insulinmengen im Plasma stieg der Blutzucker von 110 (nüchtern) über 183 (nach 1/2 Stunde) auf 229 mg% (nach 1 Stunde) an und fiel erst dann gering auf 212 mg% (nach 2 Stunden) ab. Das Blutzuckerverhalten der stoffwechselgesunden Kontrollpersonen zeigte dagegen einen deutlichen Einfluß der gemessenen Insulinmengen und entspricht damit den oben mitgeteilten Ergebnissen der anderen Untersucher: der Blutzucker stieg von 90 (nüchtern) auf 132 mg% (nach 1/2 Stunde) an und sank bereits dann auf 123 (nach 1 Stunde) bzw. 102 mg% (nach 2 Stunden) ab. Dafür, daß die Stoffwechselunwirksamkeit der altersdiabetischen Hormonmengen eine Eigenschaft dieses Insulins sein muß und nicht etwa auf einer hormonalen Insulin-Inaktivierung durch bestimmte Gewebe des Altersdiabetikers beruht, spricht der deutliche hypoglykämische Effekt exogenen Insulins beim Gros dieser Kranken, das keinerlei Insulin-Inaktivierung erkennen läßt. Ob die Unwirksamkeit des Insulins

auf einer "Bindung" (an Plasma- bzw. Serumproteine) oder einer Minderwertigkeit, also einer pathologischen Strukturveränderung beruht, läßt sich noch nicht entscheiden. Hingegen vermag der Befund der Effektlosigkeit dieser von Yalow und Berson beim Altersdiabetiker gefundenen hohen Insulinkonzentrationen die scheinbar massiver als beim Gesunden erfolgte Hormonausschüttung zu deuten: die nach 1 und 2 Stunden beim Zuckerkranken festgestellten höheren Werte könnten als eine im Blute stattfindende Anreicherung der inaktiven Insulinformen, die ja nicht bei ihrer eigentlichen Aufgabe der Blutzuckersenkung "verbraucht" wurden, erklärt werden. Beim Normalen dagegen verschwindet alsbald das wirksame Insulin aus dem Blute, der Spiegel fällt ab - einen Beweis für den Hormon-"Verbrauch" stellt die eingetretene Blutzuckersenkung dar. Somit bieten die zum 1- und 2-Stunden-Termin immunologisch gemessenen Insulinkonzentrationen keinen Vergleichsmaßstab für die ausgeschütteten effektiven Hormonmengen. - Immerhin ist die in den vorliegenden Untersuchungen festgestellte, gegenüber dem Altersdiabetiker deutlich überlegene Insulin-Sekretionsleistung des Stoffwechselgesunden nach Zuckerreiz auch in den Ergebnissen von Yalow und Berson quantitativ angedeutet, und zwar 1/2 Stunde nach Glukosegabe: zu diesem Zeitpunkt steht einem Insulinanstieg von fast 700% des Nüchternwertes beim Normalen eine Erhöhung von nur 360% beim Altersdiabetiker gegenüber. Dieser läßt also eine klar gegenüber der Norm verringerte Ausschüttung selbst seines minderwertigen bzw. inaktiven Insulins erkennen.

Es ergibt sich, daß eigentlich nur die biologischen Verfahren der Insulinbestimmung die mangelhafte Sekretion stoffwechselwirksamen Insulins nach Traubenzuckergabe beim Altersdiabetiker erfassen, immunologische Bestimmungen des Gesamt-

Insulins dagegen nicht. Auf jeden Fall ist der wesentliche Defekt beim Altersdiabetiker in das Inselzellsystem zu verlagern; aus Mangel an "biologisch aktivem" Insulin besteht ein funktionelles Insulindefizit nach Glukosebelastung.

II. Belastung mit Sulfonylharnstoffen

Noch lange nach der Einführung der Sulfonylharnstoffe in die Diabetestherapie wurde bestritten, daß ihr Effekt auf einer Stimulierung der B-Zellen mit konsekutiver Insulinabgabe beruht. Der von manchen Autoren (Ferner (14); Pelocchino, Prinotti und Olivieri (29); Schmid und Blobel (35)) angenommene Hemmeffekt auf die antagonistischen glukagonproduzierenden A-Zellen konnte jedoch nicht bestätigt werden (Kracht, v.Holt und v.Holt (22)). Dagegen wurden Degranulation der B-Zellen und Zunahme der B-Zellkernvolumina nach Gabe von Sulfonylharnstoffen als Zeichen einer Funktionssteigerung von verschiedenen Untersuchern vor allem bei der Ratte festgestellt (Ashworth und Haist (2); Bänder, Häussler und Scholz (3); Creutzfeldt, Detering und Welte (10); Kracht, v.Holt und v.Holt (22); Kracht und Rausch-Stroomann (24)). Vergleichende Untersuchungen von Morphologie und Hormongehalt der Inselzellen bei Kälbern erbrachten eine markante Abnahme des Pankreasinsulingehaltes nach Sulfonylharnstoff-Stimulierung zum Zeitpunkt des tiefsten Blutzuckerwertes (Pfeiffer, Steigerwald, Sandritter, Bänder, Mager, Becker und Retiene (32)). Histochemische Methoden, die den Insulingehalt in der Zelle abschätzen lassen, bestätigten die Hormonverarmung der B-Zellen nach Gabe von D 860 für die Ratte (Sandritter, Becker, Müller und Pfeiffer (34)). Daß diesem Verlust des Insulins am Produktionsort ein Anstieg des Hormons auf dem Wege zum peripheren Wirkungsort, also im Blute, entspricht, fehlte noch als Nachweis der spezifischen sekretionsanregenden Wirkung der Sul-

fonylharnstoffe. Im Tierexperiment wurden entsprechende Erhöhungen der Plasma-Insulinaktivitäten bald gemessen (Kracht, Kröner, v.Holt und v.Holt (23)), beim Menschen erst nach Verbesserung der Bestimmungsmöglichkeiten. Mit Hilfe der Ratten-Nebenhodenfettgewebe-Methode stellten Pfeiffer, Pfeiffer, Ditschuneit und Chang-Su Ahn (31b,c) bei Stoffwechselgesunden und Altersdiabetikern nach einmaliger intravenöser Sulfonylharnstoffgabe einen markanten Anstieg der Insulinaktivitäten fest, der beim jugendlichen Zuckerkranken ausblieb (von Vallance-Owen, Joplin und Fraser (43) konnte inzwischen mit der Ratten-Zwerchfell-Methode dasselbe Resultat bei denselben Probandengruppen nach Gabe von D 860 erzielt werden). Daß dieser Anstieg wirklich auf einer Hormonausschüttung der B-Zellen und nicht etwa auf einem stoffwechselsteigernden Effekt der im Serum befindlichen Sulfonylharnstoffkonzentrationen auf das Rattenfettgewebe bei der Bestimmung beruht (der Effekt würde dann ja auch durch das Serum der belasteten jugendlichen Diabetiker erfolgen), ging aus in vitro-Untersuchungen von Ditschuneit, Pfeiffer und Rossenbeck (12) hervor.

Durch diese Befunde ist die Wirkung der Sulfonylharnstoffe als spezifisches Stimulans der B-Zellen des Pankreas als gesichert anzusehen. Um die Sekretionskapazität des Inselorgans auf die erzwungene Hormonausschüttung hin zeitlich zu erfassen, war nunmehr bei Stoffwechselgesunden und Altersdiabetikern eine wiederholte Belastung mit D 860 in wechselndem Zeitabstand durchgeführt worden.

Offenbar stimulieren die Sulfonylharnstoffe die B-Zellen des Inselorgans in einem wesentlich stärkeren Grade, als es die Glukose vermag. Selbst der Stoffwechselgesunde, der doch eine zweite Traubenzuckergabe bereits 90 Minuten nach der ersten mit neuerlicher Hormonausschüttung beantworten

kann, benötigt nach einer therapeutischen Rastinondosis 4 Stunden zur Bereitstellung neuen mobilisierbaren Insulins. Diese ausgiebige Hormonverarmung der Inselzellen durch die erzwungene, vollständig erscheinende Ausschüttung bestätigt die Ergebnisse des Tierexperimentes: der Insulingehalt der Bauchspeicheldrüsen von Kälbern wies 1 1/2 Stunden nach Rastinongabe nur noch etwa 1/5 des Ruhewertes auf, und erst nach 3 Stunden war wieder eine Neubildung bis in den Bereich der Norm festzustellen (32). Der Altersdiabetiker zeigt nach auf den massiven Reiz der Sulfonylharnstoffe erfolgter Insulinausschüttung eine gegenüber dem Normalen deutlich verzögerte neuerliche Ansprechbarkeit, er braucht bis zu 24 Stunden, um wieder mobilisierbares Insulin herzustellen. Diese verzögerte Regeneration stellt eine, wenn auch inkomplette, Insuffizienz der Insulinbildung dar.

Für die Therapie des Altersdiabetes mit Sulfonylharnstoffen besagt die Beobachtung einer verlängerten Erholungszeit der B-Zellen bis zu ihrem Wiederansprechen auf neuerliche Injektion von Rastinon, daß eine zweite Medikamentengabe in zu kurzem Zeitabstand nach der ersten auf ein Inselsystem treffen kann, das sich infolge mangelhafter Insulinregeneration noch im funktionellen Refraktärstadium befindet, d.h., daß die zweite Gabe wirkungslos bleibt. Freilich konnte auch unter den Altersdiabetikern ein kurzfristiges Ansprechen wie beim Normalen gefunden werden; aber gerade in diesen Fällen scheint nur ein leichter Diabetes vorzuliegen, der keine zweite Tablettengabe am gleichen Tage erfordert, während gerade die schweren Fälle, bei denen eine Aufteilung der relativ hohen Dosis aus Gründen der Verträglichkeit naheläge, wahrscheinlich mit der verzögerten Wiederansprechbarkeit belastet sind.

Für den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharn-

stoffe lassen die Bestimmungen der Medikament-Konzentrationen im Blute erkennen, daß sowohl beim Stoffwechselgesunden als auch beim Altersdiabetiker möglicherweise nicht die absolute Höhe des Spiegels von D 860 den für die Blutzuckersenkung entscheidenden Faktor darstellt; der Blutzucker kehrt auch bei noch deutlich erhöhtem Rastinonspiegel zum 4- bzw. 8-Stunden-Termin wieder in den Ausgangsbereich zurück (Abb. 5 und 6). Erst der Wiederanstieg des Medikamentes im Blute nach der neuerlichen Injektion von Rastinon löst wieder Insulinausschüttung und damit Blutzuckerabfall aus.

III. Schlußfolgerungen

Für die Frage nach dem insulären endokrinen Defekt beim Altersdiabetes ergibt sich aus den vorliegenden Untersuchungen:

1. Der Altersdiabetiker spricht auf den Blutzuckeranstieg als den physiologischen Reiz zur Insulinsekretion nur ungenügend oder überhaupt nicht mehr mit einer Mobilisation endogenen Insulins an. Auch der anhaltenden diabetischen Hyperglykämie steht, wie sich bei Einzelfällen verfolgen ließ, ein unverändert "starrer" Serum-Insulinspiegel im Tagesablauf gegenüber. Trotzdem scheint diese zum Teil sogar auf oder über dem Niveau des Stoffwechselgesunden liegende gleichmäßige "basale" Hormonausschüttung in der Lage zu sein, extreme Blutzukkeranstiege und Ketosen bei gleichmäßiger Nahrungsaufnahme zu kompensieren. Damit liegt, ganz in Übereinstimmung mit dem klinischen Bild, beim Altersdiabetes eine Starre der Insulinsekretion vor, die zwar eine Steigerung der Ausschüttung biologisch aktiven Insulins an die Bedürfnisse des Kohlenhydratstoffwechsels bei der akuten Belastung nicht erlaubt, auf Grund der basalen Insulinsekretion die endgültige Entgleisung des Stoffwechsels in die Ketose jedoch noch lange Zeit verhindert.

2. Der Altersdiabetiker benötigt, nachdem sein Inselorgan durch Gabe von Sulfonylharnstoffen zur ausgiebigen Insulinausschüttung gezwungen wurde, bis zu 24 Stunden, um auf eine kurzfristig (4-24 Stunden) erfolgende wiederholte Stimulierung mit einem Neuanstieg der Insulinaktivitäten im Serum und einem neuerlichen Abfall des Blutzuckers reagieren zu können. Er zeigt damit eine wesentlich längere Refraktärzeit als der Stoffwechselgesunde, der bereits nach 4 Stunden wieder fähig ist, den Reiz der Rastinoninjektion zu beantworten. Diese verlängerte Refraktärzeit des Altersdiabetikers gegenüber der wiederholten Gabe von Sulfonylharnstoffen läßt eine verzögerte Regeneration mobilisierbarer Insulinreserven nach erzwungener Ausschüttung, d.h. eine langsamer als beim Normalen ablaufende Insulinproduktion erkennen.

Die Tatsache, daß der sowohl nach Glukosebelastung als auch nach Stimulierung mit Sulfonylharnstoffen offenbar gewordene insuläre Defekt des Altersdiabetikers verschiedene Stadien zwischen dem Normverhalten Stoffwechselgesunder und völlig fehlender (bzw. markant verzögerter) Reizbeantwortung zeigt, läßt es zu, eine Progression der inkompletten Inselinsuffizienz anzunehmen. In der Klinik wurde diese Vermutung schon durch das Phänomen des "Sekundärversagens" der oralen Diabetestherapie nahegelegt; die Beobachtung der mit Sulfonylharnstoffen eingestellten Zuckerkranken über Jahre ergab sowohl eine ständige langsame Zunahme des Tablettenbedarfs als auch eine ziemlich konstante durchschnittliche jährliche Sekundärversager-Rate von etwa 10% des Ausgangspatientengutes (Schöffling, Pfeiffer, Ditschuneit, Federlin und Wildberger (37)). Da eine Überstimulierung der B-Zellen des Altersdiabetikers zumindest durch D 860 nicht erfolgt, hat die Sulfonylharnstoff-Dauertherapie an der Entwicklung des Sekundär-

versagens offensichtlich keinen Anteil - vermag dieses jedoch auch nicht zu verhindern.

Somit liegt beim Altersdiabetiker eine erst unter Belastung sichtbare inkomplette Inselinsuffizienz mit gestörter Hormonsekretion und -produktion vor, die - unabhängig von der Sulfonylharnstofftherapie - in Richtung auf eine totale Insuffizienz mit absolutem Insulindefizit fortzuschreiten scheint.

## E. Zusammenfassung

Die funktionelle Kapazität des insulinproduzierenden Inselzellsystems des Altersdiabetikers wurde dadurch zu erfassen gesucht, daß bei 13 Altersdiabetikern und 7 Pankreasgesunden vergleichend Insulinaktivitäten im Serum und Blutzucker nach wiederholter Belastung mit Glukose und Sulfonylharnstoffen bestimmt wurden. Eine im Vergleich zum Stoffwechselgesunden veränderte Dynamik der Insulinsekretion ließ sich finden:

1. Der Altersdiabetiker reagierte auf die wiederholte orale Belastung mit Traubenzucker nicht mehr mit der normalen Erhöhung der Serum-Insulinaktivitäten; er verhielt sich somit gegenüber dem Blutzuckeranstieg als dem physiologischen Reiz zur Insulinausschüttung weitgehend oder völlig unansprechbar.

2. Der Altersdiabetiker benötigte bis zu 24 Stunden, um auf die wiederholte Belastung mit Sulfonylharnstoffen mit einem Neuanstieg der Insulinaktivitäten im Serum und einem gleichzeitigen Abfall des Blutzuckers zu antworten; er zeigte damit eine wesentlich längere Refraktärperiode nach der Stimulierung durch Sulfonylharnstoffe als der Stoffwechselgesunde, der bereits 4 Stunden nach der ersten Gabe wieder reagierte.

Aus diesen Beobachtungen wird der Schluß gezogen, daß auch beim Altersdiabetiker ein (wie beim

jugendlichen Diabetiker) im Inselzellsystem lokalisierter Defekt vorliegt. Er wird erst unter Belastung der Drüse offenbar und wird daher (in Analogie zu anderen endokrinen Mangelzuständen) als inkomplette B-Zelleninsuffizienz bezeichnet. Diese scheint progressiv zu sein und ist durch eine mangelhafte Anpassung der S e k r e t i o n von biologisch aktivem Insulin an die Bedürfnisse des Kohlenhydratstoffwechsels und eine verzögerte Regeneration mobilisierbarer Hormonreserven nach der durch Sulfonylharnstoffe erzwungenen Insulinausschüttung, d.h. eine Störung der P r o d u k t i o n des Inselzellhormons gekennzeichnet.

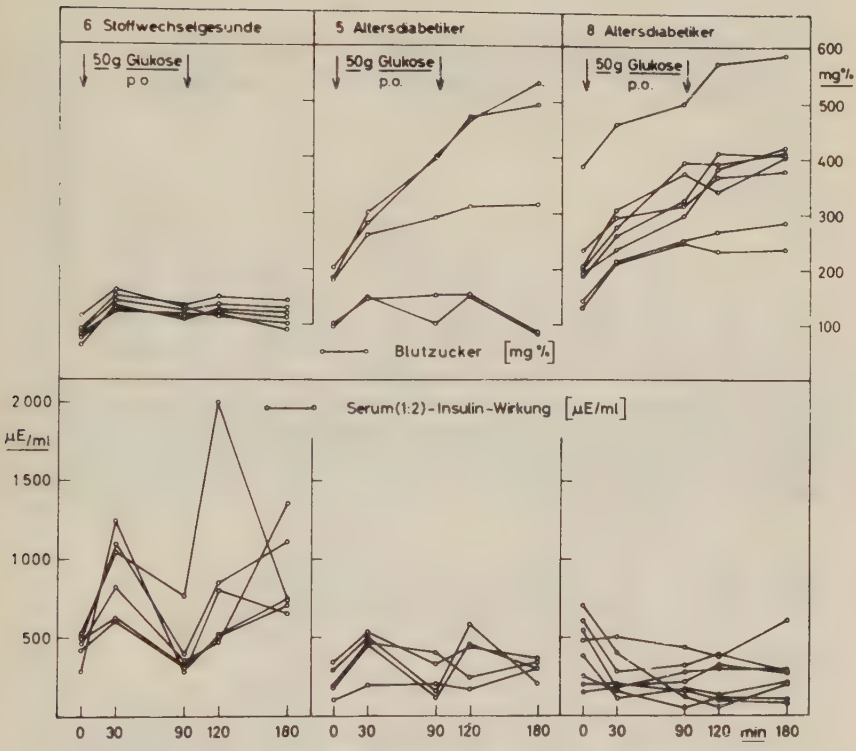


Abb.1.+ Verhalten von Blutzucker (oben) und Serum-Insulin-Wirkung (unten) nach 2maliger Glukosebelastung (STAUB-TRAUGOTT) bei 6 Stoffwechselgesunden (links), 5 sehr leichten, vorwiegend mit Diät (Mitte) und 8 schwereren, zusätzlich mit Sulfonylharnstoffen eingestellten Altersdiabetikern (rechts)

+Aus: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

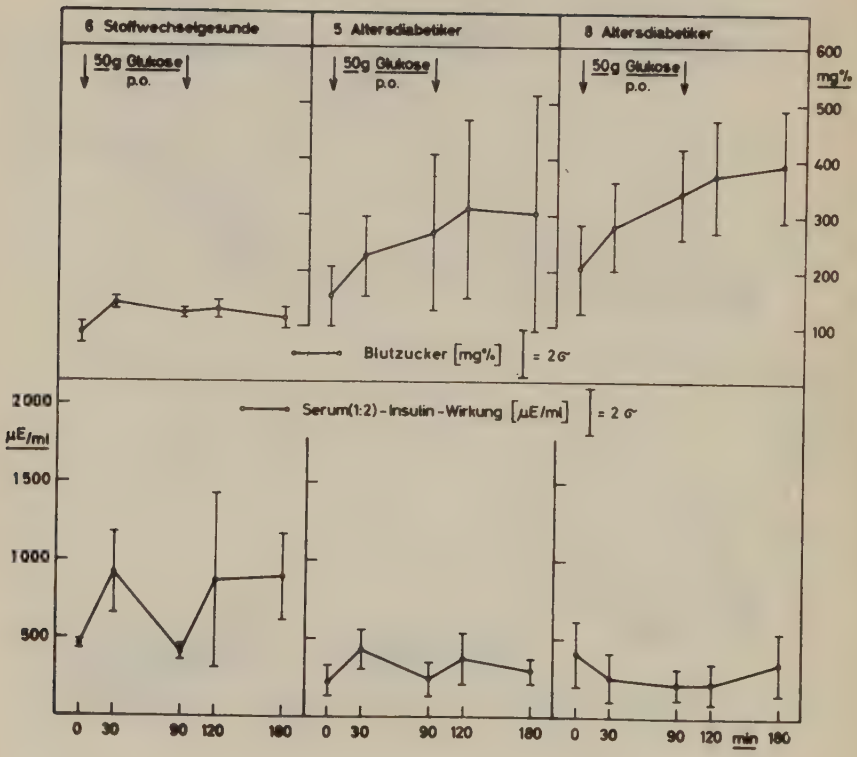


Abb.2.+Mittelwerte und Standardabweichungen (2σ) von Blutzucker (oben) und Serum-Insulin-Wirkung (unten) nach 2maliger Glukosebelastung (STAUB-TRAUGOTT) bei 6 Stoffwechselgesunden (links), 5 sehr leichten, vorwiegend mit Diät (Mitte) und 8 schwereren, zusätzlich mit Sulfonylharnstoffen eingestellten Altersdiabetikern (rechts)

+Aus: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

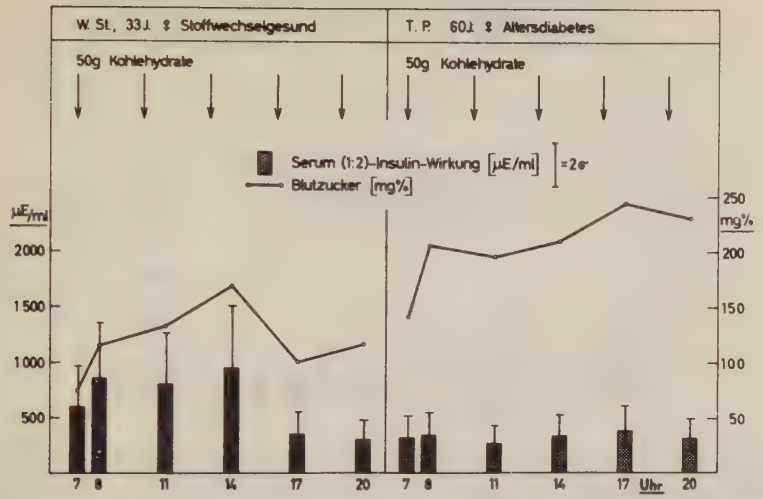


Abb.3.+ Verhalten von Blutzucker und Serum-Insulin-Wirkung (Säulen) nach 5maliger Nahrungsaufnahme von je 50g Kohlenhydraten im Tagesablauf: Bei Anstieg des Blutzuckers nach den Mahlzeiten gleichfalls Anstieg der Insulinaktivität beim Stoffwechselgesunden (links), trotz kontinuierlicher Hyperglykämie nach dem Frühstück unveränderte Insulinspiegel im Tagesablauf beim Altersdiabetes (rechts)

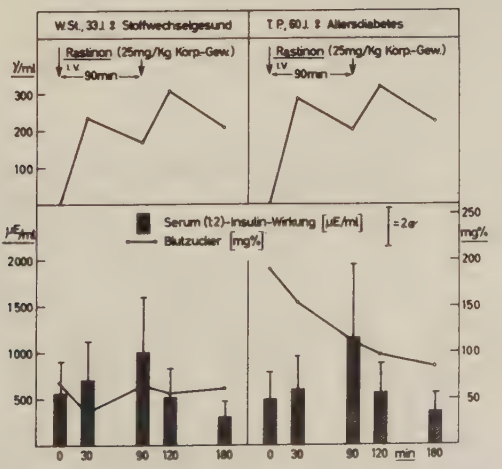


Abb.4.+ Verhalten von Rastinon im Blut (oben), Blutzucker (unten) und Serum-Insulin-Wirkung (Säulen) nach 2maliger Rastinonbelastung (25mg/kg intravenös) im Abstand von 90 min: Trotz Wiederanstieg der Rastinonkonzentration kein Effekt auf Blutzucker und Insulinaktivität bei Stoffwechselgesundem (links) und Altersdiabetiker (rechts)

+Aus: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

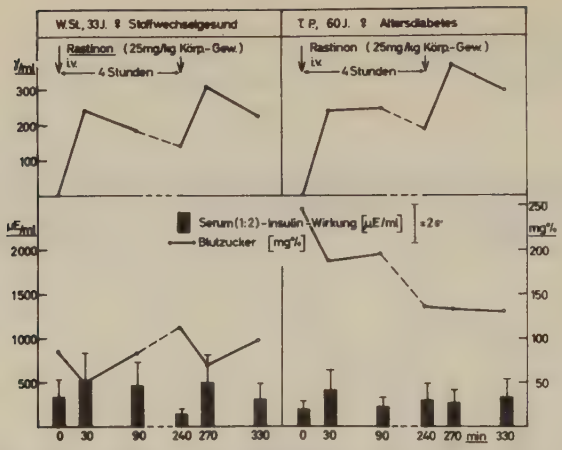


Abb.5.+ Verhalten von Rastinon im Blut (oben), Blutzucker (unten) und Serum-Insulin-Wirkung (Säulen) nach 2maliger Rastinonbelastung (25mg/kg intravenös) im Abstand von 4 Std: Bei Wiederanstieg der Medikamentenkonzentration nach der 2. Gabe deutlicher Effekt auf Blutzucker und Insulinaktivität nur bei Stoffwechselgesundem (links), bei gleichwertigem Anstieg von Rastinon im Blut unveränderte Blutzuckerwerte und Insulinwerte bei Altersdiabetes (rechts)

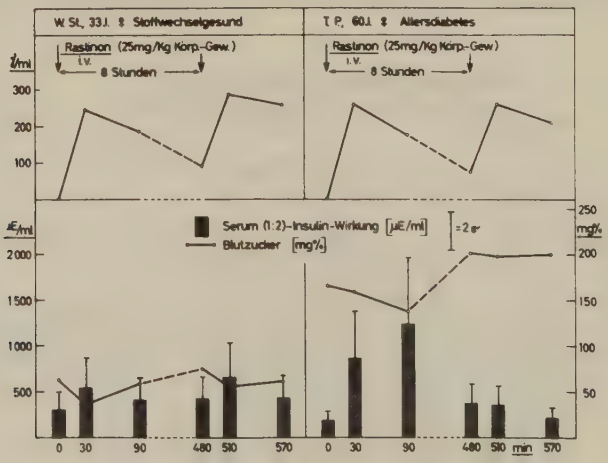


Abb.6.+ Verhalten von Rastinon im Blut (oben), Blutzucker (unten) und Serum-Insulin-Wirkung (Säulen) nach 2maliger Rastinonbelastung (25 mg/kg intravenös) im Abstand von 8 Std: Bei Wiederanstieg der Medikamentenkonzentration nach der 2. Gabe deutlicher Effekt auf Blutzucker und Insulinaktivität nur bei Stoffwechselgesundem (links), bei gleichwertigem Anstieg von Rastinon im Blut unveränderte Blutzuckerwerte und Insulinwerte bei Altersdiabetes (rechts)

+Aus: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

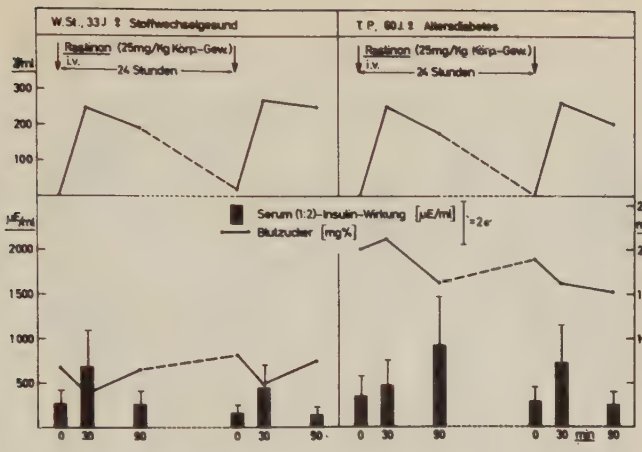


Abb.7.+ Verhalten von Rastinon im Blut (oben), Blutzucker (unten) und Serum-Insulin-Wirkung (Säulen) nach 2maliger Rastinonbelastung (25 mg/kg intravenös) im Abstand von 24 Std: Deutlicher Effekt auf Blutzucker und Insulinaktivität durch die 2. Rastinoninjektion mit Anstieg des Medikamentes im Blute bei Stoffwechselgesundem (links) und Altersdiabetes (rechts)

+Aus: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

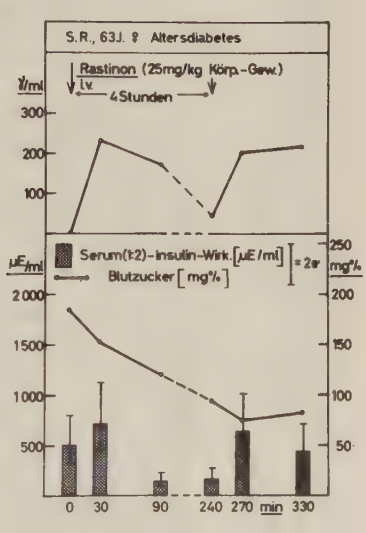


Abb.8. Verhalten von Rastinon im Blut (oben), Blutzucker (unten) und Serum-Insulin-Wirkung (Säulen) nach 2maliger Rastinonbelastung (25 mg/kg intravenös) im Abstand von 4 Std bei einer leichten Altersdiabetikerin, die nur mit Diät zu führen war und auch bei der Glukosebelastung noch mit Anstieg der Serum-Insulin-Aktivität reagiert hatte: Bereits 4 Std nach der 1. Rastinoninjektion Neuanstieg von Insulin-Wirkung und Blutzuckerabfall auf die 2. Rastinongabe wie bei Stoffwechselgesunden (vgl. Tabelle 5)

Tabelle 1.[+] Zweimalige Glukosebelastung im Abstand von 90 Minuten (STAUB-TRAUGOTT) bei 6 Stoffwechselgesunden: Verhalten von Blutzucker und Serum-Insulin-Wirkung

| Nr. | Name | Alter (Jahre), Geschlecht | Blutzucker(mg%) / Serum(1:2)-Insulin-Wirkung(pE/ml) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 0 min | 30 min | 90 min | 120 min | 180 min |
| 1 | G.L. | 17, ♀ | 64<br>430 | 130<br>620 | 115<br>340 | 128<br>800 | 123<br>660 |
| 2 | B.R. | 25, ♀ | 82<br>500 | 128<br>1100 | 115<br>400 | 118<br>850 | 93<br>1120 |
| 3 | W.S. | 33, ♀ | 76<br>500 | 130<br>630 | 114<br>330 | 122<br>510 | 114<br>710 |
| 4 | H.S. | 33, ♂ | 88<br>290 | 145<br>1250 | 128<br>290 | 136<br>530 | 129<br>750 |
| 5 | K.J. | 40, ♀ | 116<br>550 | 162<br>1050 | 131<br>770 | 115<br>2000 | 100<br>730 |
| 6 | F.P. | 45, ♀ | 92<br>480 | 154<br>830 | 131<br>350 | 151<br>480 | 144<br>1360 |
| Mittelwert und Standardabweichung | | 32<br>±10,1 | 86<br>±18,5<br>458<br>±21,9 | 142<br>±10,9<br>913<br>±261 | 122<br>±10,8<br>413<br>±56,1 | 128<br>±15,2<br>862<br>±579 | 117<br>±19,5<br>888<br>±285 |
| Signifikanz | | | p<0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05(<0,1) | |

[+]Nach: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

Tabelle 2.[+] Zweimalige Glukosebelastung im Abstand von 90 Minuten (STAUB-TRAUGOTT) bei 5 sehr leichten, vorwiegend mit Diät eingestellten Altersdiabetikern: Verhalten von Blutzucker und Serum-Insulin-Wirkung

| Nr. | Name | Alter (Jahre), Geschlecht | Dauer des Diabetes (Monate) | Therapie | Blutzucker(mg%) / Serum(1:2)-Insulin-Wirkung(µE/ml) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 0 min | 30 min | 90 min | 120 min | 180 min |
| 1 | A.D. | 48, ♀ | 12 | Diät | 99<br>210 | 147<br>470 | 148<br>400 | 154<br>240 | 85<br>340 |
| 2 | M.Z. | 50, ♀ | 6 | Diät | 98<br>290 | 148<br>500 | 100<br>160 | 148<br>580 | 90<br>200 |
| 3 | L.B. | 58, ♀ | 3 | Diät | 190<br>190 | 260<br>460 | 290<br>130 | 310<br>460 | 313<br>300 |
| 4 | L.E. | 59, ♀ | 3 | D 860 0,5g/die | 187<br>340 | 300<br>530 | 396<br>330 | 472<br>430 | 494<br>370 |
| 5 | H.S. | 60, ♀ | 6 | D 860 0,5g/die | 202<br>100 | 282<br>190 | 400<br>200 | 465<br>160 | 534<br>300 |
| Mittelwert und Standardabweichung | | 55 ±5,6 | | | 155 ±52,1<br>226 ±93 | 227,4 ±74,4<br>430 ±137 | 267 ±138,5<br>244 ±116 | 310 ±158,5<br>374 ±170,8 | 303 ±211,5<br>302 ±81,8 |
| Signifikanz | | | | | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 | |

[+]Nach: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

**Tabelle 3.[+] Zweimalige Glukosebelastung im Abstand von 90 Minuten (STAUB-TRAUGOTT) bei 8 schwereren, mit Diät und höheren Sulfonylharnstoffdosen eingestellten Altersdiabetikern: Verhalten von Blutzucker und Serum-Insulin-Wirkung**

| Nr. | Name | Alter (Jahre), Geschlecht | Dauer des Diabetes (Monate) | Therapie | Blutzucker(mg%) / Serum(1:2)-Insulin-Wirkung(µE/ml) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 0 min | 30 min | 90 min | 120 min | 180 min |
| 1 | L.E. | 58, ♀ | 36 | D 860 1,0g/die | 198<br>200 | 304<br>200 | 370<br>160 | 338<br>100 | 402<br>80 |
| 2 | E.R. | 59, ♀ | 3 | D 860 0,5g/die | 380<br>600 | 458<br>280 | 497<br>310 | 568<br>380 | 583<br>280 |
| 3 | M.S. | 59, ♀ | 6 | D 860 1,0g/die | 138<br>250 | 208<br>160 | 246<br>50 | 264<br>100 | 282<br>100 |
| 4 | T.P. | 60, ♀ | 24 | D 860 1,0g/die | 196<br>150 | 272<br>180 | 391<br>250 | 386<br>300 | 412<br>290 |
| 5 | M.B. | 61, ♀ | 48 | Diät | 189<br>540 | 256<br>190 | 320<br>220 | 406<br>330 | 405<br>270 |
| 6 | A.B. | 61, ♀ | 24 | D 860 1,5g/die | 188<br>470 | 232<br>500 | 295<br>420 | 380<br>370 | 418<br>600 |
| 7 | H.L. | 68, ♀ | 48 | D 860 2,0g/die | 229<br>380 | 288<br>110 | 314<br>160 | 363<br>130 | 376<br>200 |
| 8 | K.E. | 79, ♀ | 3 | D 860 0,5g/die | 129<br>700 | 206<br>400 | 243<br>120 | 229<br>50 | 234<br>200 |
| Mittelwert und Standardabweichung | | 62 ±6,8 | | | 205 ±77,6 | 278 ±81,0 | 334,5 ±83,6 | 367 ±101,8 | 389 ±103,5 |
| | | | | | 412,5 ±212,0 | 265 ±161,5 | 212,5 ±103,1 | 220 ±137,8 | 353 ±193,7 |
| Signifikanz | | | | | p>0,05(<0,1) | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | |

[+]Nach: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

Tabelle 4.[+] Blutzucker, Serum-Insulin-Wirkung und Rastinonspiegel im Blute nach zweimaliger Rastinonbelastung (im Abstand von 90 min, 4, 8 und 24 Std.) bei Stoffwechselgesunder (Prob. W.S., 33 J., ♀) und 2 Altersdiabetikerinnen (Prob. T.P., 60 J., ♀ und M.S., 59 J., ♀), die nicht mehr mit Diät zu führen waren und höhere Dosen von Sulfonylharnstoff benötigten (vgl. Abb. 4-7)

| Proband | Blutzucker (mg%) | | | | | Serum(1:2)-Insulin-Wirkung (µE/ml) | | | | | Rastinon (γ/ml) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Zweimalige Rastinonbelastung (25mg/kg Körpergewicht i.v.) im Abstand von 90 min** | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0′ | 30′ | 90′ | 120′ | 180′ | 0′ | 30′ | 90′ | 120′ | 180′ | 0′ | 30′ | 90′ | 120′ | 180′ |
| W.S., Stoffw.ges. | 68 | 36 | 64 | 57 | 61 | 570 | 700 | 1000 | 520 | 290 | 0 | 237 | 171 | 307 | 210 |
| T.P., Altersdiab. | 191 | 154 | 112 | 98 | 85 | 500 | 600 | 1160 | 560 | 360 | 0 | 286 | 202 | 318 | 223 |
| M.S., Altersdiab. | 192 | 180 | 150 | 144 | 123 | 180 | 600 | 380 | 470 | 480 | 0 | 244 | 180 | 320 | 246 |
| **Zweimalige Rastinonbelastung (25mg/kg Körpergewicht i.v.) im Abstand von 4 Std.** | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0′ | 30′ | 90′ | 240′ | 270′ | 330′ | 0′ | 30′ | 90′ | 240′ | 270′ | 330′ | 0′ | 30′ | 90′ | 240′ | 270′ | 330′ |
| W.S., Stoffw.ges. | 85 | 49 | 82 | 112 | 68 | 96 | 330 | 520 | 450 | 190 | 490 | 300 | 0 | 240 | 182 | 140 | 310 | 225 |
| T.P., Altersdiab. | 246 | 188 | 195 | 137 | 134 | 131 | 170 | 400 | 210 | 300 | 270 | 340 | 0 | 240 | 244 | 188 | 368 | 292 |
| M.S., Altersdiab. | 162 | 146 | 120 | 117 | 110 | 116 | 500 | 690 | 920 | 410 | 300 | 330 | 0 | 230 | 150 | 119 | 280 | 311 |
| **Zweimalige Rastinonbelastung (25mg/kg Körpergewicht i.v.) im Abstand von 8 Std.** | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0′ | 30′ | 90′ | 480′ | 510′ | 570′ | 0′ | 30′ | 90′ | 480′ | 510′ | 570′ | 0′ | 30′ | 90′ | 480′ | 510′ | 570′ |
| W.S., Stoffw.ges. | 63 | 35 | 59 | 75 | 57 | 61 | 300 | 540 | 400 | 420 | 650 | 420 | 0 | 246 | 185 | 93 | 284 | 257 |
| T.P., Altersdiab. | 165 | 158 | 138 | 202 | 198 | 200 | 180 | 860 | 1230 | 370 | 350 | 210 | 0 | 261 | 181 | 77 | 263 | 209 |
| M.S., Altersdiab. | 254 | 233 | 217 | 203 | 195 | 198 | 210 | 370 | 780 | 280 | 280 | 310 | 0 | 256 | 223 | 160 | 368 | 301 |
| **Zweimalige Rastinonbelastung (25mg/kg Körpergewicht i.v.) im Abstand von 24 Std.** | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ |
| W.S., Stoffw.ges. | 68 | 39 | 66 | 82 | 49 | 75 | 270 | 680 | 210 | 160 | 440 | 140 | 0 | 248 | 193 | 19 | 271 | 253 |
| T.P., Altersdiab. | 201 | 212 | 163 | 189 | 162 | 153 | 350 | 470 | 920 | 280 | 720 | 250 | 0 | 253 | 177 | 0 | 263 | 205 |
| M.S., Altersdiab. | 178 | 141 | 126 | 184 | 161 | 124 | 240 | 320 | 100 | 360 | 500 | 100 | 0 | 262 | 168 | 0 | 224 | 122 |

[+]Aus: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

Tabelle 5.[+] Blutzucker, Serum-Insulin-Wirkung und Rastinonspiegel im Blute nach zweimaliger Rastinonbelastung (im Abstand von 90 min, 4, 8 und 24 Std.) bei einer leichten Altersdiabetikerin (Prob. S.R., 63 J., ♀), die mit Diät zu führen war und auch bei der Glukosebelastung noch mit Anstieg der Serum-Insulin-Aktivität reagiert hatte (vgl. Abb. 5 und 8)

| Proband | Blutzucker (mg%) | | | | | | Serum(1:2)-Insulin-Wirkung (µE/ml) | | | | | | Rastinon (γ/ml) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zweimalige Rastinonbelastung (25mg/kg Körpergewicht i.v.) im Abstand von 90 min | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0′ | 30′ | 90′ | 120′ | 180′ | | 0′ | 30′ | 90′ | 120′ | 180′ | | 0′ | 30′ | 90′ | 120′ | 180′ | |
| S.R., Altersdiab. | 202 | 187 | 162 | 151 | 145 | | 170 | 490 | 420 | 300 | 330 | | 0 | 210 | 168 | 336 | 304 | |
| Zweimalige Rastinonbelastung (25mg/kg Körpergewicht i.v.) im Abstand von 4 Std. | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0′ | 30′ | 90′ | 240′ | 270′ | 330′ | 0′ | 30′ | 90′ | 240′ | 270′ | 330′ | 0′ | 30′ | 90′ | 240′ | 270′ | 330′ |
| S.R., Altersdiab. | 184 | 154 | 122 | 96 | 77 | 84 | 500 | 700 | 160 | 180 | 630 | 450 | 0 | 236 | 176 | 46 | 210 | 220 |
| Zweimalige Rastinonbelastung (25mg/kg Körpergewicht i.v.) im Abstand von 8 Std. | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0′ | 30′ | 90′ | 480′ | 510′ | 570′ | 0′ | 30′ | 90′ | 480′ | 510′ | 570′ | 0′ | 30′ | 90′ | 480′ | 510′ | 570′ |
| S.R., Altersdiab. | 194 | 163 | 146 | 184 | 169 | 153 | 140 | 430 | 180 | 100 | 240 | 160 | 0 | 228 | 195 | 74 | 272 | 190 |
| Zweimalige Rastinonbelastung (25mg/kg Körpergewicht i.v.) im Abstand von 24 Std. | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ | 0′ | 30′ | 90′ |
| S.R., Altersdiab. | 239 | 210 | 198 | 219 | 198 | 172 | 380 | 550 | 600 | 650 | 1100 | 500 | 0 | 184 | 147 | 0 | 206 | 178 |

[+]Aus: Pfeiffer, Ditschuneit und Ziegler (30)

## Literaturverzeichnis


1. Anderson, E., and J.A.Long: The effect of hyperglycemia on insulin secretion as determined with the isolated rat pancreas in a perfusion apparatus. Endocrinology 40: 92-97 (1947).

2. Ashworth, M.A., and R.E.Haist: Some effects of BZ 55 on the growth of the islets of Langerhans. Canad.med. Ass.J. 74: 975-976 (1956).

3. Bänder, A., A.Häussler und J.Scholz: Ergänzende pharmakologische Untersuchungen über Rastinon. Dtsch.med. Wschr. 1957: 1557-1564.

4. Bartelheimer, H.: a) Cushing-Syndrom und Diabetes. Med. Welt 1939: 1435-1437.

   b) Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel. Ergebn.inn.Med.Kinderheilk. 59: 595-752 (1940).

5. Bertram, F.: Die Zuckerkrankheit. 1.Aufl. Leipzig (1934).

6. Bornstein, J.: a) Technique for assay of small quantities of insulin using alloxan diabetic, hypophysectomized, adrenalectomized rats. Aust.J.exp.Biol.Med.Sci. 28: 87-91 (1950).

   b) Normal insulin concentration in man. Aust.J.exp. Biol.Med.Sci. 28: 93-97 (1950).

7. Bornstein, J., and R.D.Lawrence: Two types of diabetes mellitus, with and without available plasma insulin. Brit.med.J. 1951: 732.

8. Campbell, J., and C.H.Best: Production of diabetes in dogs by anterior pituitary extracts. Lancet 1938 I: 1444-1445.

9. Conn, J.W.: Endocrine regulation of blood sugar. Ann. intern.Med. 38: 179-187 (1953).

10. Creutzfeldt, W., L.Detering und O.Welte: Das B-Zellsystem von normalen und hypophysektomierten Ratten sowie von Kaninchen unter D 860 und diabetogenen Hormonen. Dtsch.med.Wschr. 1957: 1564-1568.

11. Ditschuneit, H., Chang-Su Ahn, M.Pfeiffer und E.F.Pfeiffer:
a) Erfahrungen mit der Bestimmung von Insulin im Blut mit Hilfe markierter Glukose und dem epididymalen Fettanhang der Ratte. 6.Symp.Dtsch.Ges.Endokrinol., Kiel 1959: 259-264. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960).

b) Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glukose. I. Methode und Fehlerbreite. Klin.Wschr. 1959: 1234-1239.

12. a) Ditschuneit, H., E.F.Pfeiffer, E.Blay, H.G.Rossenbeck und K.Schöffling: In-vitro-Effekte von oralen Antidiabetica und Stoffwechselhormonen auf den Verbrauch und die Oxydation von Glukose durch das epididymale Fettgewebe der Ratte, Vergleich mit Insulin. 7.Symp. Dtsch.Ges.Endokrinol., Homburg/Saar 1960: 194-198. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961).

b) Ditschuneit, H., E.F.Pfeiffer und H.G.Rossenbeck: Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glukose. III. Die Wirkung von Sulfonylharnstoffen und Biguanid (DBI) auf den Kohlenhydratstoffwechsel des isolierten Rattenfettgewebes und Rattenzwerchfells. Klin.Wschr. 1961: 71-76.

13. Falta, W.: Die Zuckerkrankheit. 3.Aufl. Berlin und Wien (1944).

14. Ferner, H.: Neuere Auffassungen über die Rolle des Inselapparates beim Diabetes mellitus. Münch.Med.Wschr. 1955: 1730-1731.

15. Field, J.B.F.: On the nature of the metabolic defect(s) in diabetes. Am.J.Med. 26: 662-673 (1959).

16. Grafe, E., und F.Meythaler: a) Beitrag zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion; der Traubenzucker als Hormon für die Insulinabgabe. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 125: 181-192 (1927).

b) Beiträge zur Kenntnis der Regulation der Insulin-

produktion; die Wirkung von Kohlenhydraten (außer Traubenzucker) auf die Insulinabgabe. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 131: 80-91 (1928).

17. Groen, J., C.E.Kamminga, A.F.Willebrands and J.R.Blickman: Evidence for presence of insulin in blood serum. Method for approximate determination of insulin content in blood. J.Clin.Invest. 31: 97-106 (1952).

18. Ham, A.W., and R.E.Haist: Histological study of trophic effects of diabetogenic anterior pituitary extracts and their relation to pathogenesis of diabetes. Am. J.Path. 17: 787-812 (1941).

19. Hoet, J.P.: Carbohydrate metabolism during pregnancy. Diabetes 3: 1-12 (1954).

20. Houssay, B.H., und A.Biasotti: a) Hypophysektomie und Pankreasdiabetes bei der Kröte. Arch.Physiol. 227: 239-250 (1931).

b) Pankreasdiabetes und Hypophyse beim Hund. Arch. Physiol. 227: 664-684 (1931).

c) Rôle de l'hypophyse et de la surrénale dans le diabète pancreatique du crapaud. C.R.Soc.Biol. (Paris) 123: 497-500 (1936).

21. Huggett, A.S.G., and D.A.Nixon: Enzymic determination of blood glucose. Biochem.J. 66: 12 P (1957).

22. Kracht, J., C.v.Holt und L.v.Holt: Morphologische Befunde zur Wirkungsweise oraler Antidiabetica. Endokrinologie 34: 129-146 (1957).

23. Kracht, J., B.Kröner, L.v.Holt und C.v.Holt: Zunahme von Plasmainsulinaktivität und B-Zellmitosen nach D 860. Naturwissenschaften 44: 16-17 (1957).

24. Kracht, J., und J.G.Rausch-Stroomann: Das Inselzellsystem unter $N_1$-sulfanilyl-$N_2$-n-butylcarbamid. Naturwissenschaften 43: 180 (1956).

25. Martin, D.B., Y.M.Dagenais, E.F.Pfeiffer and A.E.Renold: Insulin bioassay using adipose tissue. 3.Congr.

Internat.Diab.Fed., Düsseldorf 1958: 592-593. Georg Thieme, Stuttgart (1959).

26. Martin, D.B., A.E.Renold and Y.M.Dagenais: An assay for insulin-like activity using rat adipose tissue. Lancet 1958 II: 76-77.

27. Metz, R.: The effect of the blood glucose on insulin secretion. J.Lab.clin.Med. 52: 929-930 (1958).

28. Milstein, S.W.: Oxydation of specially labeled glucose by rat adipose tissue. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 92: 632-635 (1956).

29. Pelocchino, Prinotti und Olivieri: zit. Haller und Strauzenberg.

30. Pfeiffer, E.F., H.Ditschuneit und R.Ziegler: Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose. IV. Die Dynamik der Insulinsekretion des Stoffwechselgesunden und des Altersdiabetikers nach wiederholter Belastung mit Glucose, Sulfonylharnstoffen und menschlichem Wachstumshormon, ein Beitrag zur Pathogenese des menschlichen Altersdiabetes. Klin.Wschr. 1961: 415-426.

31. Pfeiffer, E.F., M.Pfeiffer, H.Ditschuneit and Chang-Su Ahn:
    a) Clinical and experimental studies of insulin secretion following tolbutamide and metahexamide administration. Ann.N.Y.Acad.Sci. 82: 479-495 (1959).
    b) Tierexperimentelle und klinische Studien zur Insulinsekretion. 6.Symp.Dtsch.Ges.Endokrinol., Kiel 1959: 265-268. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960).
    c) Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose. II. Experimentelle und klinische Erfahrungen. Klin.Wschr. 1959: 1239-1245.

32. Pfeiffer, E.F., H.Steigerwald, W.Sandritter, H.Bänder, A.Mager, U.Becker und K.Retiene: Vergleichende Untersuchungen von Morphologie und Hormongehalt des Kälber-

pankreas nach Sulfonylharnstoffen. Dtsch.med.Wschr. 1957: 1568-1574.

33. Randle, P.J.: a) Assay of plasma insulin activity by rat diaphragm method. Brit.med.J. 1954: 1237-1240.

b) The assay of insulin in vitro by means of the glucose uptake of the isolated rat diaphragm. J.Endocrinol. 14: 335-348 (1956).

c) Insulin in blood. Ciba Foundation Coll.Endocrinol. Vol.11: 115-132. Little, Brown & Co., Boston (1957).

34. Sandritter, W., U.Becker, D.Müller und E.F.Pfeiffer: Histochemische Untersuchungen zur Frage der Funktion der B-Zellen der Langerhansschen Inseln nach Stimulierung mit D 860. Endokrinologie 37: 193-217 (1959).

35. Schmid, R., und R.Blobel: Zur Frage der Beeinflussung der A-Zellen der Langerhansschen Inseln durch das Antidiabetikum D 860. Endokrinologie 34: 155-161 (1957).

36. Schmidt, R.: a) Zit. F.Hoff.

b) Klinik des "sthenischen" Überdruckdiabetes. Klin. Wschr. 1930: 1969-1974.

37. Schöffling, K., E.F.Pfeiffer, H.Ditschuneit, K.Federlin und H.Wildberger: Fünf Jahre Sulfonylharnstofftherapie. Med.Welt 1961: 827-835.

38. Seltzer, H.S., and W.C.Smith: Plasma insulin activity after glucose. Diabetes 8: 417-424 (1959).

39. Spingler, H.: Über eine Möglichkeit zur colorimetrischen Bestimmung von N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl) N'-Butyl-Harnstoff im Serum. Klin.Wschr. 1957: 533-535.

40. Steinberg, A.G.: The genetics of diabetes: a review. Ann.N.Y.Acad.Sci. 82: 197-207 (1959).

41. Vallance-Owen, J.: Insulin antagonists. Brit.Med.Bull. 16: 214-218 (1960).

42. Vallance-Owen, J., B.Hurlock and N.W.Please: Plasma-insulin activity in diabetes mellitus. Lancet 1955 II: 583-587.

43. Vallance-Owen, J., G.F.Joplin and R.Fraser: Tolbutamide control of diabetes mellitus, clinical responsiveness and insulin reserve. Lancet 1959 II: 584-586.

44. White, P.: a) Endocrine manifestations in juvenile diabetes. Arch.intern.Med. 63: 39-53 (1939).

b) In: Diseases of metabolism: 911. Edit. by G.Duncan, 3.Aufl. W.B.Saunders Comp., Philadelphia (1953).

45. Willebrands, A.F., H.v.d.Geld and J.Groen: Determination of serum insulin using the isolated rat diaphragm. Diabetes 7: 119-124 (1958).

46. Winegrad, A.J., and A.E.Renold: Studies on rat adipose tissue in vitro. I. Effects of insulin on the metabolism of glucose, pyruvate and acetate. J.Biol. Chem. 233: 267-272 (1958).

47. Wrenshall, G.A., A.Bogoch and R.C.Ritchie: Extractable insulin of pancreas, correlation with pathological and clinical findings in diabetic and non diabetic cases. Diabetes 1: 87-105 (1952).

48. Wright, P.H.: Insulin antibodies. Brit.Med.Bull. 16: 219-223 (1960).

49. Yalow, R.S., and S.A.Berson: Immuno-assay of endogenous plasma insulin in man. J.Clin.Invest. 39: 1157-1175 (1960).

50. Young, F.G.: a) Diabetogenic action of crude anterior pituitary extracts. Biochem.J. 32: 513-523 (1938).

b) Pituitary gland and carbohydrate metabolism. Endocrinology 26: 345-351 (1940).

c) Relationship of anterior pituitary gland to diabetes mellitus (H.C.Jacobaeus Foundation lecture). Acta Med.Scand. 135: 275-288 (1949).

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

**Die Dynamik der Insulinsekretion beim Stoffwechselgesunden und beim Altersdiabetiker nach wiederholter Belastung mit Glukose und Sulfonylharnstoffen**

in der I. Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt am Main unter Leitung von Prof. Dr.med. E. F. Pfeiffer mit Unterstützung durch Dr.med. H. Ditschuneit ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wurden Abb. 1-7 und Tab. 1-5 nach Abfassung der Dissertation neben anderem Material in der Sammelarbeit: E.F.Pfeiffer, H. Ditschuneit und R.Ziegler: Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose. IV. Die Dynamik der Insulinsekretion des Stoffwechselgesunden und des Altersdiabetikers nach wiederholter Belastung mit Glucose, Sulfonylharnstoffen und menschlichem Wachstumshormon, ein Beitrag zur Pathogenese des menschlichen Altersdiabetes. Klin. Wschr. 1961: 415-426 - veröffentlicht.

Frankfurt/Main, den 1. 7. 1963

Reinhard Ziegler

## Lebenslauf

Am 8.12.1935 wurde ich, Reinhard Ziegler, als zweiter Sohn des selbständigen Kaufmannes F. Karl Ziegler und seiner Ehefrau Irene, geborene Heynig, in Leipzig geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Leipzig, Doberlug - Kirchhain/N.-L. und Eilsleben (bei Magdeburg) begann ich auf der Thomasschule in Leipzig die Gymnasialzeit. Ich beendete sie 1955 durch das Abitur an dem Humanistischen Heinrich-von-Gagern-Gymnasium in Frankfurt am Main. Im gleichen Jahr begann ich in München das Jurastudium, das ich nach zwei Semestern mit dem der Medizin vertauschte. Das vorklinische Studium beschloß ich 1958 mit dem Physikum in Frankfurt am Main. Die ersten beiden klinischen Semester hörte ich in Düsseldorf und Wien. Nach meiner Heirat kehrte ich 1959 an die Frankfurter Universität zurück, um mein Studium zu beenden. Im Anschluß an krankheitsbedingte anderthalbjährige Unterbrechung des Studiums legte ich 1963 das Staatsexamen ab.

Meine akademischen Lehrer waren:

Düsseldorf:

Prof.Dr.Dr.H.Baron (Chirurgie), Priv.doz.Dr.R.Buchholz (Geburtshilfe und Gynäkologie), Prof.Dr.E.Derra (Chirurgie), Prof.Dr.E.Gerfeldt (Sozialhygiene), Prof.Dr.F.Grosse-Brockhoff (Innere Medizin), Prof.Dr.F.Hahn (Pharmakologie), Prof.Dr.K.Hinsberg (Klinische Chemie), Priv.doz. Dr.K.Kaiser (Innere Medizin), Priv.doz.Dr.K.Kremer (Chirurgie), Prof.Dr.H.Meessen (Pathologie), Priv.doz.Dr.H. Odenthal (Innere Medizin), Priv.doz.Dr.R.Poche (Pathologie), Prof.Dr.J.Schoenmackers (Pathologie).

Frankfurt am Main:

Prof.Dr.R.Altmann (Innere Medizin), Prof.Dr.W.Amelung (Naturheilkunde), Prof.Dr.H.Betke (Arbeitsmedizin), Prof. Dr.H.-G.Boenninghaus (Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde), Priv.doz.Dr.P.Christ (Innere Medizin), Prof.Dr.K.Felix (Physiologische Chemie), Prof.Dr.H.Frick (Anatomie), Priv.doz.Dr.R.Frowein (Neurologie), Prof.Dr.R.Geißendörfer (Chirurgie), Prof.Dr.H.Giersberg (Zoologie), Prof.Dr.

E.Güntz (Orthopädie), Prof.Dr.R.Heintz (Innere Medizin), Prof.Dr.K.Herzberg (Hygiene), Prof.Dr.F.Hoff (Innere Medizin), Prof.Dr.H.Jantz (Medizinische Psychologie), Prof.Dr. G.Kahlau (Pathologie), Prof.Dr.P.Kramp (Humangenetik), Prof. Dr.H.Kühne (Chirurgie), Priv.doz.Dr.E.Landes (Dermatologie), Priv.doz.Dr.W.A.Lieb (Augenheilkunde), Priv.doz.Dr.H.Martin (Innere Medizin), Prof.Dr.R.Mittermaier (Hals-. Nasen- und Ohrenheilkunde), Prof.Dr.H.A.Müser (Experimentalphysik), Prof.Dr.R.Ortmann (Anatomie), Prof.Dr.E.F.Pfeiffer (Innere Medizin), Prof.Dr.K.L.Radenbach (Innere Medizin), Prof.Dr. Dr.h.c.Dr.h.c.B.Rajewsky (Medizinische Strahlenkunde), Prof. Dr.J.v.Reckow (Zahnheilkunde), Prof.Dr.W.Ried (Experimentalchemie), Prof.Dr.W.Rotter (Pathologie), Prof.Dr.B.de Rudder (Kinderheilkunde), Prof.Dr.W.Sandritter (Pathologie), Priv.doz.Dr.R.Schneider (Anatomie), Priv.doz.Dr.K.Schöffling (Innere Medizin), Prof.Dr.W.Schrade (Innere Medizin), Prof.Dr.H.-J.Schümann (Pharmakologie), Prof.Dr.A.W.Schwenzer (Geburtshilfe und Gynäkologie), Prof.Dr.D.Starck (Anatomie), Prof.Dr.F.Strnad (Medizinische Strahlenkunde), Prof. Dr.R.Thiel (Augenheilkunde), Prof.Dr.E.Ungeheuer (Chirurgie), Prof.Dr.K.Weiße (Kinderheilkunde), Prof.Dr.K.Wezler (Physiologie), Priv.doz.Dr.E.Wiedemann (Naturheilkunde), Prof.Dr.F.Wiethold (Gerichtliche Medizin), Priv.doz.Dr.G. Wilhelm (Kinderheilkunde), Prof.Dr.R.K.Zahn (Physiologische Chemie), Prof.Dr.J.Zutt (Psychiatrie und Neurologie).

München:

Prof.Dr.L.Brauner (Botanik), Prof.Dr.E.Dane (Experimentalchemie), Prof.Dr.W.Gerlach (Experimentalphysik), Prof.Dr. R.Huisgen (Experimentalchemie), Prof.Dr.T.v.Lanz (Anatomie), Prof.Dr.B.Romeis (Anatomie), Prof.Dr.E.Wiberg (Experimentalchemie).

Wien:

Prof.Dr.F.Brücke (Pharmakologie), Prof.Dr.H.Chiari (Pathologie), Prof.Dr.K.Fellinger (Innere Medizin), Prof.Dr.H. Kunz (Chirurgie), Prof.Dr.L.Schönbauer (Chirurgie; Geschichte der Medizin), Prof.Dr.H.Zacherl (Geburtshilfe und Gynäkologie).

Frankfurt am Main, den 1. 7. 1963

Reinhard Ziegler